

Гаспаров А.С., Барабанова О.Э., Лаптева Н.В., Бабичева И.А., Торгомьян А.А., Колесников Д.И.

Спаечная болезнь в гинекологии: новые аспекты патогенеза

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва

Gasparov A.S., Barabanova O.E., Lapteva N.V., Babicheva I.A., Torgomyan A.A., Kolesnikov D.I.

Pelvic peritoneal adhesions: new aspects of pathogenesis

Резюме

В проведенном исследовании выявлены новые звенья патогенеза спаечного процесса в малом тазу. Доказано, что спайки малого таза являются активным сосудистым трансплантатом и сочетаются с системными наследственными нарушениями структуры соединительной ткани.

Ключевые слова: тазовые перитонеальные спайки, патогенез, ангиогенез, пролиферации, наследственные нарушения соединительной ткани

Summary

The study showed that neoangiogenesis and proliferation are one of the essential steps in adhesion formation and proved that the degree of proangiogenic switch correlates with adhesions stage according AFS classification. Phenotypic features of patients with pelvic peritoneal adhesions were studied.

Key words: pelvic peritoneal adhesions, pathogenesis, angiogenesis, proliferation, connective tissue disorders

Введение

До настоящего времени остается непонятным наличие выраженного спаечного процесса у одних больных и малых форм распространения у других больных.

Формирование спаечного процесса вследствие гипоксии различной этиологии (хирургическое вмешательство, взаимодействие с инфекцией, эндометриоз), по всей вероятности, является генетически детерминированным, и спайка малого таза является сосудистым трансплантатом, обеспечивающим адекватное кровоснабжение поврежденного участка [1]. В настоящее время доказано и подтверждено в экспериментах на животных изменение состояния ангиогенеза, точнее его проангиогенный сдвиг, при формировании спаек.

Спайка малого таза является также производным соединительной ткани. Роль фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) и его участие в формировании спаек доказана уже около 10 лет назад [2]. Согласно оригинальным данным [3], гистопатологическая структура спаек представлена в следующем виде: мононуклеарные клетки, фибробласты, адипоциты, эндотелиальные клетки сосудов, а также коллагеновые волокна. Данные компоненты спаек, согласно проведенному исследованию, находятся в определенном соотношении. В литературе представлены также и данные о том, что фибробласты спаек имеют определенный фенотип. По сравнению с нормальными фибробластами в них регистрируется повышенный уро-

вень коллагена I, фибронектина, матриксной металлопротеиназы-1, тканевой металлопротеиназы-1, ИЛ-10 и сниженный уровень тканевого плазминогена [4].

Нарушения структуры и функции соединительной ткани широко распространены. Однако, основная часть исследований при данной патологии посвящена изучению кардиологической и пульмонарной патологии, а также аутоиммунным процессам (системная красная волчанка, склеродермия и т.д.) [5;6].

Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, включенные в понятия «дисплазия соединительной ткани», представлены следующим образом: пролапс митрального клапана, марфановидная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсopodobный тип, синдром гипермобильности суставов, синдромы со смешанным фенотипом, неклассифицируемый фенотип [5].

Остаются малоизученными аспекты патогенеза спаечного процесса, связанные с ангиогенезом и пролиферацией в спайках малого таза, а также фенотипическими особенностями пациенток как фактора генетической детерминированности их формирования.

Цель настоящего исследования: расширить представления о патогенезе спаечного процесса в малом тазу на основании изучения роли маркеров ангиогенеза и пролиферации в спайках малого таза и оценки фенотипических особенностей пациенток.

Материалы и методы

В проспективное исследование были отобраны и включены 500 пациенток с ТПС, разделенные на 2 группы в зависимости от стадии спаечного процесса, диагностированной при проведении лапароскопии, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности (AFS) [7]: 1 группу составили 175 (35,0%) пациенток со спаечным процессом в малом тазу 1-2 стадии распространения, 2 группу – 325 (65,0%) со спаечным процессом в малом тазу 3-4 стадии распространения.

Эндоскопическое вмешательство было проведено по поводу различных гинекологических заболеваний. Показаниями к оперативному лечению пациенток 1 и 2 группы явились: бесплодие (38,3% и 40,9%, соответственно), хроническая тазовая боль (11,4% и 10,8%, соответственно), миома матки (26,3% и 30,5%, соответственно), опухоли и опухолевидные образования яичников (24,0% и 17,8%, соответственно).

В группу контроля были отобраны и включены 35 пациенток без спаечного процесса в малом тазу, которым проводилась стерилизация маточных труб лапароскопическим доступом.

Проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани [5] у пациенток с различными стадиями распространения тазовых перитонеальных спаек, а также у пациенток группы сравнения. В анализ были включены признаки, которые было возможно оценить на основании осмотра пациенток, измерения необходимых параметров тела, а также анамнеза жизни и наличия хронических заболеваний. Для оценки вовлечения той или иной системы использованы критерии, изложенные в соответствующих рекомендациях: «Гентские критерии» [8], «Вильфраншские критерии» [9], «Брайтонские критерии» [10], а также рекомендации American Heart Association [11].

Анализ содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР-А), 1 растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-1), 2 растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-2), фактор роста фибробластов 2 (ФРФ-2), фактор роста гепатоцитов (ФРГ) в сыворотке крови и в ПЖ проводился с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов (R&D Systems, США). Проведение реакции и расчет результатов осуществляли в стандартных условиях согласно рекомендациям производителя.

Спайки малого таза для исследования получали при проведении лапароскопии согласно следующей методике: спайка малого таза извлекается через троакар, промывается в физиологическом растворе (0,9% хлорида натрия) с последующей консервацией материала в растворе формалина (50 мл) в течение 24 часов; в дальнейшем спайка консервируется в 70% этиловом спирте до момента проведения исследования.

Измерения плотности микрососудов были проведены на основе применения первичных моноклональных анти-человеческих антител CD31 (DAKO A/S, Glostrup, Дания) при концентрации 0,3 мг/мл. В качестве вторич-

ных антител использовались лошадиные анти-мышинные антитела при концентрации 1,0г/мл. Подсчет результатов осуществлялся в пяти различно выбранных полях размером 0,109 мм². Средние значения микрососудистой плотности рассчитывались и выражались как число микрососудов в мм². Диаметр микрососудов измерялся с использованием высокоточной цифровой линейки с ценой деления 0,1 мм. Анализ проводился двумя операторами при увеличении 400 раз с помощью цифровой камеры JVC 3-CCD к световому микроскопу (Nikon Labophot, Nikon, Токио, Япония). Изображения были оцифрованы с помощью персонального компьютера и программы анализа изображений Pro-plus для Windows XP.

Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версия 6.0) for Windows. Результаты исследования представлены как средние ± стандартное отклонение (M ± SD). Тест Колмогорова-Смирнова использовали для подтверждения нормального распределения полученных результатов. Для оценки значимости расхождения частот использовался критерий χ^2 . Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки обеих групп были сопоставимы по основным клиническим параметрам. С учетом данных литературы о генетической детерминированности спаечного процесса, проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток с различными стадиями распространения ТПС, а также у пациенток группы контроля.

Согласно полученным данным, среди пациенток с различными стадиями распространения спаечного процесса выявлены существенные отличия по частоте встречаемости признаков наследственного нарушения структуры соединительной ткани. У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса наиболее часто регистрировалось наличие плоскостопия (88,0%), образование гематом при незначительных травмах (77,2%), миопия и сколиотическая деформация позвоночника регистрировалась примерно в 60,0% всех случаев. Наиболее часто встречаемым признаком у пациенток с 1-2 стадиями распространения явилось плоскостопие (50,2%), примерно у 30,0% больных в равной мере встречалась различная комбинация признаков (сколиотическая деформация позвоночника, нарушение роста зубов, миопия, а также образование гематом при незначительных травмах).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток со спаечным процессом в малом тазу имели место фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. При этом, у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса, частота встречаемости того или иного признака достоверно выше ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования было решено провести анализ количества различных внешних фенотипических признаков соединительной ткани в группах

больных с различными стадиями распространения спаечного процесса с целью классификации существующих фенотипических отклонений.

На основании этого подсчета, были выявлены следующие фенотипические особенности:

1. Фенотипические группы у пациенток с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса были представлены в следующем виде ($n=175$):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани – 45 (25,7%);

2) диспластическая стигматизация (наличие 3-5 малых внешних критериев дисплазии) у 125 (71,43%) больных;

3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) – 1 (1,5%);

4) элерсиподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) – 0.

II. Фенотипические группы у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса в малом тазу ($n=325$):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани – 22 (6,7%);

2) повышенная диспластическая стигматизация (наличие 3-5 малых внешних критериев дисплазии) у 44 (13,5%) больных;

3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) – 229 (70,5%) больных;

4) элерсиподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) – 29 (8,9%).

Проведенный анализ позволил выявить интересную закономерность: среди пациенток с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса в малом тазу наиболее часто выявлялся фенотип в виде повышенной диспластической стигматизации (около 70,0%). Это означает, что практически у каждой второй пациентки возможно было выявить от 3 до 5 признаков, свидетельствующих о дисфункции соединительной ткани. При этом ни в одном из случаев не было зафиксировано наличие элерсиподобного фенотипа. Среди пациенток с ТПС 3-4 стадии распространения у каждой второй выявлялось более 6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволило отнести их в группу «неклассифицируемого фенотипа». Элерсиподобный фенотип был выявлен в 9,0%.

Дерматоглифическое исследование было проведено у 535 пациенток с ТПС. Несмотря на то, что вышеуказанный метод является вспомогательным, он позволяет несколько расширить наши представления о генезе заболевания. Полученные данные свидетельствуют о снижении гребневого счета (ГС) cd и увеличении расстояния $d-c$ (мм) у пациенток с ТПС и бесплодием. При этом выявленные изменения наиболее выражены у пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса. Обращает также на себя внимание асимметрия показателя ГС cd на правой и левой руках у всех пациенток с ТПС.

У больных обследованных групп также выявлена достоверно более высокая частота наличия осевого трирадиуса и наличия поперечной четырехпальцевой борозды по сравнению с показателями группы контроля, однако данный показатель не различается в зависимости от стадии распространения спаечного процесса. В целом, встречаемость дерматоглифических стигм выше при наличии спаечного процесса по сравнению с нормативными показателями пациенток контрольной группы.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о вкладе наследственных факторов в генез ТПС и о ряде особенностей больных по сравнению с женщинами контрольной группы: при увеличении распространенности спаечного процесса, увеличивается частота и выраженность фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани.

В образующихся спайках кровеносные сосуды обнаруживаются уже на 3 сутки после повреждения. Согласно задачам исследования, проведен анализ ангиогенной активности в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, а также пролиферативной активности в спайках малого таза у пациенток с ТПС и бесплодием.

В таблицах 1 и 2 представлены данные о системной ангиогенной активности в сыворотке крови и ПЖ у больных со спаечным процессом в малом тазу. Содержание СЭФР-А в сыворотке крови было достоверно выше в когорте с распространенным спаечным процессом, а наименьшей в контрольной группе. У больных с малыми формами спаечного процесса в малом тазу содержание СЭФР-А было достоверно выше, чем в контроле. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов при 3-4 стадии распространения спаечного процесса отмечены для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Отмечается факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 по отношению к СЭФР-А: если концентрация СЭФР-А увеличена в когорте больных с распространенным спаечным процессом по отношению к контрольной в 3,5 раза, то рСЭФР Р-1 в 2,2 раза и рСЭФР Р-2 в 1,8 раза. Возможно, это связано с несоответствием между ангиогенной и антиангиогенной активностью крови.

Содержание СЭФР-А в ПЖ было достоверно больше у больных со спаечным процессом 3-4 стадии распространения, а наименьшей в контрольной группе. В когорте больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса содержание СЭФР-А было достоверно больше, чем в контрольной группе, но меньше чем при 3-4 стадии спаечного процесса. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2 группе отмечены для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Обращает на себя внимание факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 по отношению к СЭФР-А: если концентрация СЭФР-А увеличена у больных с распространенным спаечным процессом по отношению к контрольной группе в 3,4 раза, то рСЭФР Р-1 в 1,8 раза и рСЭФР Р-2 в 1,6 раза. Эти отличия несомненно связаны с различными коэффициентами связывания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 с СЭФР-А и, как следствие, –

Таблица 1. Системная и локальная ангиогенная активность в сыворотке крови (с) у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследованный параметр		СЭФР-А, пг/мл	рСЭФР Р-1, пг/мл	рСЭФР Р-2, пг/мл	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I	1-2 стадия спаек (n=60)	171,3±36,3	44,5±7,3	2132±612	5,6±3,1	638±154
II	3-4 стадия спаек (n=110)	346,5±45,7	85±16,8	3357±525	9,7±2,3	969,4±210
III	Контрольная группа (n=35)	97,8±11,5	38,2±8,9	1890±997	4,1±1,1	621±151
p<0,05		3-1,2; 1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-3	2-3; 1-2

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3 расчет статистических различий осуществляется с помощью ANOVA.

Таблица 2. Системная и локальная ангиогенная активность в ПЖ у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследуемый параметр		СЭФР-А, пг/мл	рСЭФР Р-1, пг/мл	рСЭФР Р-2, пг/мл	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I	1-2 стадия спаек (n=60)	289±37	168±32	3356±359	46,7±7,8	1234±85
II	3-4 стадия спаек (n=110)	473±163	231±71	4634±832	88,2±11,7	1637±91
III	Контрольная группа (n=35)	139±36	127±46	2775±438	54±8,3	1020±77
p<0,05		3-1,2; 1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2

дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами ПЖ. Отличия в содержании СЭФР-А, рСЭФР Р-1, ФРФ-2, ФРГ в сыворотке крови и ПЖ были значимы во всех группах в сторону увеличения в ПЖ, а для рСЭФР Р-2 только для больных с 3-4 стадиями спаечного процесса.

Пролиферативный индекс (Ki-67) и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу представлены в таблице 3.

Ki-67 в сосудах и плотность микрососудов (MVD) в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса. Подобные изменения зарегистрированы при анализе экспрессии СЭФР-А в сосудах и ФРФ-2 в сосудах в спайках тазовой брюшины. Плотность микрососудов при спаечном процессе 3-4 стадии распространения была достоверно выше по отношению к данному показателю в группе с малыми формами спаечного процесса (p<0,05).

Результаты исследования пролиферативной и ангиогенной активности в спайках малого таза, во-первых, доказывают, что все спайки содержат сосуды, поскольку

наши данные об изменении плотности микрососудов доказывают не только их наличие, но и показывают, что чем выше стадия распространения спаечного процесса, тем выше MVD. Во-вторых, наличие маркера пролиферации Ki-67 в спайках малого таза и увеличение его экспрессии у пациентов с выраженным спаечным процессом практически в 1,5 раза по сравнению со спайками малых форм распространения свидетельствует о том, что спайка не является инертной фиброзной тканью, а представляет собой активный сосудистый трансплантат.

В основе развития наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин), генов рецепторов факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста β и матриксных металлопротеиназ. Повсеместное наличие соединительной ткани делает понятным разнообразие патологии, связанной с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, рабо-

Таблица 3. Проллиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследованный параметр	Проллиферативный индекс в сосудах (Ki-67), %	Плотность микрососудов (MVD, CD-31)	Экспрессия СЭФР-А в сосудах, SCORE	Экспрессия ФРФ-2 в сосудах, SCORE
I 1-2 стадия спаек (n=60)	0,49±0,08	78,2±8,2	1,3±0,02	0,88±0,1
II 3-4 стадия спаек (n=110)	0,71±0,2	145,8±11,9	1,8±0,04	1,5±0,11
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

тающих в самых разных областях медицины [5]. Однако, в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению фенотипических особенностей пациенток со спаечным процессом в малом тазу.

В настоящее время доказано и подтверждено в экспериментах на животных изменение состояния ангиогенеза, точнее, его повышение, или проангиогенный сдвиг, при формировании спаек. При этом, максимальная степень активности перитонеального ангиогенеза была зарегистрирована в промежутке между 8 и 12 днем после травматизации, параллельно со снижением и перераспределением степени спаечного процесса [12]. Ангиогенные активаторы и ингибиторы были подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями в течение последних лет. Наиболее хорошо изученным является сосудистый эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А), который присутствует, как на эндотелиальных клетках, так и в плазме крови и макрофагах [2; 14; 15; 16].

Очевидно, что для образования спайки, необходим должный уровень ангиогенеза для адекватного кровоснабжения «плюс-ткани», однако, знание этого факта не объясняет различные реакции организма на повреждающее действие внешних факторов в виде формирования спаечного процесса различной степени выраженности. Основанием для проведения данного исследования явилось предположение о том, что, вероятнее всего, у пациенток со спаечным процессом в малом тазу имеют также место наследственные нарушения соединительной ткани (а спайка малого таза является также производным соединительной ткани), что и является основой для «запуска» патологических механизмов, стимулирующих разрастание патологической ткани. Не исключено также, что нарушения в системе ангиогенеза влияют также на состояние соединительной ткани по принципу «обратной связи». Так, например, в литературе встречаются сообщения о том, что молекулярные факторы, модулирующие ангиогенные ответы, находятся в состоянии дисрегуляции у пациентов со смешанными формами заболеваний соединительной ткани, в частности, при системном склерозе. При этом, более высокие уровни содержания сосудистого эндотелиального фактора роста выявлены у пациентов с более тяжелыми формами заболевания [17].

В литературе также представлены данные о том, что восприимчивость к инфекциям половых органов, а также формирование трубного фактора бесплодия, определяется наличием или отсутствием определенных генов, которые уже выделены [18]. При этом, различий в частоте встречаемости спаечного процесса у пациенток различной расовой принадлежности выявлено не было [19]. Доказано также наличие определенного набора генов, кодирующих формирование келоидных рубцов и обуславливающих патологическое заживление при травмах соединительной ткани [20].

Проведенный анализ литературных данных позволил выделить лишь незначительное количество сообщений, посвященных генетической обусловленности формирования спаечного процесса в малом тазу. Так, например, в одном из исследований показано, что большое количество физиологических процессов имеет циркадные вариации с учетом, так называемых Clock-генов, расположенных в супрахиазматических ядрах, а также в периферических тканях, таких как сердце, мозг, селезенка, легких, печень, почки, скелетная мускулатура и почки. Функциональная активность медиаторов, вовлеченных в регуляцию процессов воспаления, фибринолитическую и антикоагулянтную активность, контролируется данными генами. Авторами сделано предположение о том, что некий «разрыв» в функционировании Clock-системы играет ключевую роль в формировании спаек и объясняет индивидуальные проявления у различных пациентов [21].

Роль генетических факторов в формировании спаечного процесса доказана также в исследовании, посвященном изучению сравнению генетического потенциала клеток у пациенток с миомой матки, келоидными рубцами и перитонеальными спайками. Тканеспецифические различия были основаны не на наличии или отсутствии уникальных генов, а на уровне экспрессии селективных генов, кодирующих формирование данных патологических процессов и регулирующих рост клеток, апоптоз, воспаление и ангиогенез [22]. В данном исследовании, миома матки также рассматривается как производное соединительной ткани, что позволяет объединить изучаемые процессы в пределах одного исследования.

Иммуногенетические исследования позволили выявить различные генетические вариации, ответственные за

взаимодействие *Chlamidia thracomatis* [23]. Полиморфизм генов, при котором один нуклеотид заменен, вставлен или удален, приводит к синтезу потенциально aberrантного протеина, дисрегуляции нормального протеинового обмена и неадекватному иммунному ответу. Адекватное распознавание инфекционного агента клетками генитального тракта является защитной реакцией организма и предотвращает формирование трубного фактора бесплодия [23].

Выводы

1. Комплексное обследование пациенток с тазовыми перитонеальными спайками демонстрирует наличие у них внешних фенотипических особенностей, связанных с дисфункцией соединительной ткани: повышенная диспластическая стигматизация – в 71,4% при 1-2 стадии распространения спаечного процесса, неклассифицируемый фенотип – в 70,5% при 3-4 стадии распространения спаечного процесса. Выявленные фенотипические признаки свидетельствуют о генетической предрасположенности к формированию спаечного процесса.

2. В патогенезе спаечного процесса в малом тазу существенную роль имеет проангиогенный сдвиг, наиболее выраженный при распространенном спаечном процессе в малом тазу (повышение СЭФР-А в 3,5 раза, рСЭФР Р-1 в 2,2 раза и рСЭФР Р-2 в 1,8 раза в сыворотке крови; повышение СЭФР-А в 3,4 раза, рСЭФР Р-1 в 1,8 раза и рСЭФР Р-2 в 1,6 раза в перитонеальной жидкости). Пролиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса.

3. Выявленные звенья патогенеза спаечного процесса в малом тазу подтверждают, что спайки малого таза являются активным сосудистым трансплантатом и сочетаются с системными наследственными нарушениями структуры соединительной ткани. ■

Гаспаров Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва; Лаптева Наталья Валериевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Барабанова Оксана Эфендиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Бабичева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Торгамиян Ара Аишотович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Колесников Дмитрий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Гаспаров Александр Сергеевич, 117198, Москва, Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, Телефон: 8-985-776-77-78; 8-903-117-55-58. E-mail: 5454444@mail.ru

Литература:

1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. Проблемы репродукции, 2009;9: 36-4
2. Thaler K, Mack JA, Zhao RH et al. Expression of connective tissue growth factor in intra-abdominal adhesions. Dis Colon Rectum. 2002 Nov;45(11):1510-9
3. Binnebucel M, Klinge U, Rosch R, Junge K, Lynen-Jansen P, Schumpelick V. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. Langenbecks Arch Surg. 2008 Jan;393(1):59-66
4. Saed, G.M., Zhang, W. and Diamond, M.P. (2001) Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. Fertil. Steril., 75, 763-768
5. Наследственные нарушения соединительной ткани (российские рекомендации) - Приложение 5 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2009; 8(6)
6. Kato M, Kataoka H, Odani T et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literatural review. Lupus. 2011, 15. [Epub ahead of print
7. American Fertility Society (1988) The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil. Steril., 1988;49 (6), 944-955
8. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Gen 1996; 62: 417-26
9. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Gen 1998; 77(1): 31-7
10. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumat 2000; 27(7): 1777-9
11. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2006; 48(3): e1-148
12. Bigatti et al. Surgery: Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. Hum. Reprod.1995; 10: 2290-2294
13. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия / . Проблемы репродукции, 2005;1:7-13
14. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы) / . Проблемы репродукции, 2005;6:14-20
15. Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel

- therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* (2002) 979:80-93
16. Lutun A, Tjwa M, Moons L et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* (2002) 8:831-840
 17. Distler JH, Strapatsas T, Huscher D et al. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(7):1197-202
 18. Laisk T, Peters M, Saare M et al. Association of CCR5, TLR2, TLR4 and MBL genetic variations with genital tract infections and tubal factor infertility. *J Reprod Immunol*. 2010; 87(1-2):74-81
 19. Tulandi T, Al-Sannan B, Akbar G. Prospective study of intraabdominal adhesions among women of different races with or without keloids. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):132.e1-4
 20. Hu ZF, Gao JH, Li W et al. Differential gene expression profile of keloids: a study with cDNA microarray. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006 Mar;26(3):308-12
 21. Sadek K, Macklon N, Bruce K et al. Hypothesis: Role for the circadian Clock system and sleep in the pathogenesis of adhesions and chronic pelvic pain? *Med Hypotheses*. 2011; 76(3):453-6
 22. Luo X, Pan Q, Liu L, Chegini N. Genomic and proteomic profiling II: comparative assessment of gene expression profiles in leiomyomas, keloids, and surgically-induced scars. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007 Aug 24;5:35
 23. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, et al., eds. *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1999:407-22
 24. den Hartog JE, Ouburg S, Land JA et al. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women? *BMC Infect Dis*. 2006; 21;6:122